



universidad
de león



FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y AMBIENTALES

**Bases moleculares de la epilepsia.
Canalopatías epilépticas con base genética.**

**Molecular basis of epilepsy. Genetic based
epileptic channelopathies.**

Autor: Héctor González Álvarez

GRADO EN BIOLOGÍA

Septiembre 2021

[Escriba aquí]

ÍNDICE

| | |
|---|----|
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 Definición de los ataques o crisis epilépticas y de la epilepsia..... | 1 |
| 1.2 La epilepsia desde el punto de vista clínico..... | 2 |
| 1.3 Evolución de las definiciones..... | 2 |
| 1.4 Ataques epilépticos o crisis epilépticas..... | 3 |
| 1.4.1 Clasificación de los ataques epilépticos o crisis epilépticas..... | 5 |
| 1.4.1.2 Manifestaciones clínicas..... | 6 |
| 1.5 Clasificación de las distintas manifestaciones de epilepsia..... | 7 |
| 1.5.1 Tipo de ataque epiléptico..... | 7 |
| 1.5.2 Tipo de epilepsia..... | 8 |
| 1.5.3 Síndrome epiléptico..... | 8 |
| 1.6 Comorbilidades..... | 9 |
| 2. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 10 |
| 3. OBJETIVOS..... | 11 |
| 4. DESENCADENANTES ETIOLÓGICOS DE LAS EPILEPSIAS..... | 11 |
| 5. EPILEPSIAS CON ETIOLOGÍA GENÉTICA..... | 13 |
| 5.1 Herencia de la epilepsia..... | 14 |
| 5.2 Mutaciones asociadas a la epilepsia..... | 15 |
| 5.3 Genes relacionados con la epilepsia..... | 17 |
| 5.3.1 Canales iónicos y canalopatías..... | 18 |
| 5.3.1.1 Canales iónicos dependientes de voltaje (Voltage-Gated-Like)..... | 18 |
| 5.3.1.2 Canales iónicos regulados por ligando..... | 23 |
| 5.3.1.3 Bombas de iones..... | 26 |
| 6. CONCLUSIONES..... | 26 |

ABREVIATURAS

CNV: Variación en el Número de Copias

DE: Encefalopatía del Desarrollo

DEE: Encefalopatía Epiléptica y del Desarrollo

DS: Síndrome de Dravet

EE: Encefalopatía Epiléptica

EEG: Electroencefalograma

GABA_AR: Receptor GABA_A

GEFS+: Epilepsia Generalizada con Crisis Febriles Plus

GGE: Epilepsia Genética Generalizada

HVA: Canal activado por Alto Voltaje

ILAE: Liga Internacional Contra la Epilepsia

LVA: Canal Activado por Bajo Voltaje

SNP: Polimorfismo de Nucleótido Único

VGCC: Canal de Calcio Dependiente de Voltaje

VGKC: Canal de Potasio Dependiente de Voltaje

VGSC: Canal de Sodio Dependientes de Voltaje

RESUMEN

La epilepsia es una enfermedad neurológica compleja que se caracteriza por la predisposición duradera a generar ataques epilépticos. Es la enfermedad neurológica crónica más común a nivel global afectando a aproximadamente a 50 millones de personas. La epilepsia normalmente está asociada a comorbilidades tales como discapacidad intelectual, problemas cognitivos y del neurodesarrollo. Las etiologías subyacentes son variadas y, aunque lejos de ser la más común, la genética encarna una de las más importantes debido a que las epilepsias de etiología genética representan una gran parte de las epilepsias farmacorresistentes más difíciles de controlar. Las crisis epilépticas son eventos de naturaleza electroquímica que ocurren en el cerebro. El estudio de las alteraciones en la comunicación entre las neuronas provee un marco de referencia perfecto para la comprensión de los mecanismos epileptogénicos. Es por ello que el estudio de las canalopatías epilépticas genéticas resulta apropiado para desentrañar los procesos que provocan tanto los ataques epilépticos, como los problemas neurológicos asociados a la epilepsia. En esta revisión se ha recopilado información relevante acerca de la epilepsia, la relación con sus comorbilidades y los factores genéticos que predisponen a su aparición haciendo especial énfasis en las canalopatías epilépticas genéticas, con objeto de esclarecer la línea que separa las encefalopatías epilépticas de las encefalopatías del desarrollo con epilepsia secundaria asociada.

Palabras clave: Canalopatías epilépticas genéticas, epilepsia, encefalopatía epiléptica y del desarrollo, genes asociados a la epilepsia, herencia de la epilepsia, mutaciones asociadas a la epilepsia.

ABSTRACT

Epilepsy is a complex neurological disease characterized by a long-lasting predisposition to seizures. It is the most common chronic neurological disease in the world, affecting approximately 50 million people. Epilepsy is normally associated with comorbidities such as intellectual disability, cognitive and neurodevelopmental problems. The underlying etiologies are varied and, although far from being the most common, genetics embodies one of the most important because epilepsies of genetic etiology represent a large part of the most difficult to control drug-resistant epilepsies. Epileptic seizures are events of an electrochemical nature that occur in the brain. Study of alterations in communication between neurons provides a perfect frame of reference for understanding epileptogenic mechanisms. That is why the study of genetic epileptic channelopathies is appropriate to unravel the processes that cause both epileptic seizures and the neurological problems associated with epilepsy. In this review, relevant information has been compiled about epilepsy, the relationship with its comorbidities and the genetic factors that predispose to its appearance, with special emphasis on genetic epileptic channelopathies, in order to clarify the line that separates epileptic encephalopathies from encephalopathies of development with associated secondary epilepsy.

Keywords: Developmental and epileptic encephalopathy, epilepsy, epilepsy-associated genes, epilepsy-associated mutations, epilepsy heritability, genetic epileptic channelopathy.

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es uno de los trastornos neurológicos crónicos más frecuentes. Afecta aproximadamente a 50 millones de personas y ha sido clasificado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en su estudio de la carga mundial de las enfermedades como la segunda enfermedad neurológica más onerosa (Bill & Foundation, 2019). Pueden padecerla individuos en cualquier rango de edades y afecta negativamente a la calidad de vida de los pacientes, tanto por las consecuencias físicas de las convulsiones como por las consecuencias económico-sociales que conyevan las crisis epilépticas o sus meros riesgos. Además, existe un amplio espectro de enfermedades y condiciones comórbidas asociadas con la epilepsia que complican tanto su tratamiento como su pronóstico.

Se estima que un 30% de las epilepsias tienen una etiología puramente genética (Orsini et al., 2018). Existe una gran variedad de genes asociados con la epilepsia cuyos productos cumplen una gran variedad de funciones, desde el transporte a través de las membranas celulares hasta el control de la transcripción de otros genes. Destacan, por encima de los demás, aquellos genes que codifican para subunidades de canales iónicos, proteínas esenciales en los mecanismos electroquímicos de las células excitables como las neuronas (Wang et al., 2016).

En la presente revisión bibliográfica se ha recopilado información relevante acerca de las canalopatías con base genética en relación con la epilepsia debido a que, históricamente, estas patologías fueron las primeras en relacionarse con la epilepsia de etiología genética y a que recientes estudios de secuenciación y ligamiento del genoma han conducido al descubrimiento de una gran cantidad de variedades mutadas de los genes que codifican para subunidades de canales iónicos (especialmente canales de sodio regulados por voltaje y los receptores GABA_A) (Hamdan et al., 2017 ; Anney et al., 2014), señalando a este grupo de patologías como unas de las principales causas de epilepsias genéticas (Bartolini et al., 2019).

1.1 Definición de los ataques o crisis epilépticas y de la epilepsia

Un ataque o crisis epiléptica consiste en la aparición transitoria de signos y/o síntomas debido a una actividad neuronal anormal excesiva o sincrónica en el cerebro (Fisher et al., 2005).

La epilepsia es un trastorno del cerebro que se caracteriza por una predisposición duradera a sufrir ataques epilépticos y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. Para poder hablar de epilepsia es necesaria la ocurrencia de al menos una crisis epiléptica (Fisher et al., 2005).

Esta se trata de una definición conceptual y tiene como objetivo servir como base para definiciones prácticas con propósitos específicos.

1.2 La epilepsia desde el punto de vista clínico

Debido a que la definición clásica requería de la ocurrencia de al menos dos crisis epilépticas con al menos 24 horas de diferencia para reflejar esta predisposición duradera a generar crisis epilépticas, se ha reformulado una definición en la que se incluyen todas aquellas circunstancias clínicas en las que se entiende que existe epilepsia pese a no haber tenido lugar una segunda crisis. Con este objetivo, la Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) ha desarrollado una definición operacional (práctica), cuya principal característica radica en la inclusión de un criterio que permita diagnosticar epilepsia en base a un alto riesgo de recurrencia tras el primer ataque. (Fisher et al., 2014)

La epilepsia es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones: (Fisher et al., 2014)

1. Al menos dos crisis no provocadas (o reflejas) que ocurren con más de 24 h de diferencia
2. Una crisis no provocada (o refleja) y una probabilidad de nuevas crisis similar al riesgo de recurrencia general (al menos el 60%) después de dos crisis no provocadas, que ocurran en los próximos 10 años.
3. Diagnóstico de un síndrome de epilepsia

Esta tercera condición, el diagnóstico de un síndrome epiléptico, se considera una condición aparte de las anteriores en base a que aún cuando algunos síndromes epilépticos muestran una baja frecuencia de crisis epilépticas o estas no tienen ningún componente conductual que pueda evidenciar su existencia, la evidencia de un síndrome epiléptico debe ser considerado un estado epiléptico aunque el riesgo de crisis sea bajo.

En esta definición se vuelve a observar el uso de la expresión “no provocado” cuyo significado resulta ciertamente impreciso, pero de manera complementaria se emplea también el término “reflejo”, el cual hace referencia a aquellas crisis que surgen como respuesta a un estímulo en particular, incluyendo así a aquellos ataques que poseen factores desencadenantes.

1.3 Evolución de las definiciones

A lo largo del tiempo, la definición de epilepsia o de estado patogénico ha ido evolucionando en base a la inclusión de condiciones etiopatogénicas y nosológicas, lo cual ha afectado enormemente a la propeutéutica clínica de esta enfermedad.

Clásicamente, la epilepsia se entendía como una condición caracterizada por la aparición recurrente de crisis epilépticas no provocadas, las cuales se relacionaban, en algunos casos, con anomalías localizadas en diferentes zonas del cerebro. Además, la diagnosis de un síndrome como *status epilepticus* o epilepsia requería de la ocurrencia de dos crisis no provocadas, con al menos 24 horas de diferencia (Hauser et al., 1991). Esta definición sería modificada más adelante debido a que no se ajustaba a la realidad clínica, ya que el término “no provocada” resulta impreciso: en la etiología de la enfermedad no siempre se puede descartar la existencia de un factor que haya resultado como desencadenante. Además, esta forma de definir la epilepsia excluía a individuos que, por ejemplo, presentaban lo que hoy se conoce como epilepsia fotosensible pues ésta es desencadenada por estímulos visuales (Fisher et al., 2014). Otra de las causas de la redefinición de este estado patológico radica en la recurrencia de las crisis, pues existe una probabilidad considerablemente alta de sufrir un segundo ataque después del primero debido a las secuelas que a nivel cerebral deja tras de sí una crisis (Berg & Shinnar, 1991). Así, Gowers, a finales del siglo XIX ya declaraba que “cada ataque facilita la aparición de otro, aumentando la inestabilidad de los elementos nerviosos” (Gowers, 1881).

Actualmente, la epilepsia se entiende como una enfermedad asociada a redes neuronales más que como un síntoma de unas anomalías cerebrales localizadas. Aun así, el conocimiento acerca del funcionamiento de estas redes neuronales y la forma en que se originan los ataques epilépticos en las redes neuronales es insuficiente. Así, a día de hoy, no se puede utilizar esas conceptualizaciones de interacciones en redes como base para definir o clasificar ni la epilepsia ni los ataques epilépticos (Fisher et al., 2017).

1.4 Ataques epilépticos o crisis epilépticas

Como se ha indicado, la actividad neuronal y los impulsos eléctricos asociados a un estado epiléptico se propagan por el cerebro a través de redes neuronales. Las redes en las que se origina y avanza la actividad epiléptica incluyen estructuras tanto corticales como subcorticales (Berg et al., 2010) y dependiendo de factores como su patrón de propagación o a qué zonas cerebrales afecte, sus manifestaciones varían. Estas manifestaciones presentan un amplio rango de signos/síntomas que se pueden desencadenar a causa de esta actividad neuronal, los cuales abarcan desde convulsiones involuntarias hasta ataques de ansiedad o miedo, con o sin pérdida de la consciencia.

Al ser el rasgo característico de esta enfermedad, el estudio y clasificación de las crisis epilépticas es fundamental para el entendimiento de los diferentes tipos de epilepsias. De esta manera, las diferentes clases de crisis pueden ser relacionadas con síndromes o etiologías

específicas, facilitando así afinar el tratamiento para cada paciente y permitiendo a los investigadores concentrar sus estudios en los mecanismos desencadenantes de los diferentes tipos de crisis epilépticas (Fisher et al., 2017).

Los principales elementos a atender a la hora de definir un tipo de ataque epiléptico son el modo de inicio y fin, las manifestaciones clínicas del propio ataque y el hecho de que esta actividad neuronal anormalmente alta y/o sincrónica sea el efecto causal de las manifestaciones (Fisher et al., 2005).

Modo de inicio y fin: Los ataques epilépticos son eventos con una duración acotada y un claro inicio y fin, a excepción del *status epilepticus*, el cual se caracteriza por una duración anormalmente alta, a veces casi continua, de los ataques epilépticos.

El final de un ataque epiléptico suele ser menos evidente que su inicio debido a que los síntomas del estado postictal pueden difuminar sus manifestaciones (Fisher et al., 2005).

Por otro lado, el modo de inicio del ataque epiléptico puede dar muchas pistas acerca del agente etiológico que lo desencadena. Prestando atención a los síntomas que presenta el paciente tanto desde el punto de vista conductual como mediante el estudio de los patrones que aparecen en los electroencefalogramas (EEG) durante el ataque o con técnicas de neuroimagen, se puede llegar a inferir con mayor o menor precisión el carácter focal o generalizado de dichas manifestaciones iniciales (Fisher et al., 2017).

Manifestaciones clínicas: Existe un alto rango de manifestaciones clínicas posibles para un ataque epiléptico (Blume et al., 2001 ; Fisher et al., 2017) las cuales vienen determinadas por multitud de factores, entre los que se incluyen la localización del inicio de la actividad epiléptica en el cerebro, los patrones de propagación de esta actividad, la madurez del cerebro, los ciclos de sueño y vigilia o los efectos asociados al tratamiento farmacológico del paciente. Los ataques influyen al menos a alguno, varios o la totalidad de los siguientes factores: funciones sensoriales, motoras y autónomas, la consciencia, el estado emocional, la memoria o el comportamiento (Fisher et al., 2005).

Origen de las manifestaciones: La relación de causalidad que existe entre los signos y síntomas, incluyendo las alteraciones y duración de estos en el EEG y la presencia de una actividad neuronal anormalmente alta y/o sincrónica en el cerebro, permite descartar otros eventos clínicos similares que no son realmente ataques epilépticos. Aunque esta característica es la más complicada de evidenciar en la práctica, sirve como criterio excluyente para los numerosos imitadores de ataques epilépticos que existen (Fisher et al., 2005).

1.4.1 Clasificación de los ataques epilépticos o crisis epilépticas

El sistema de clasificación de las crisis epilépticas no muestra una estructura jerarquizada, ya que dependiendo de la información disponible en cada paciente, los ataques pueden clasificarse solamente por las manifestaciones clínicas, por la localización del inicio de los ataques (focales o generalizados) o por sus patrones de propagación.

En cuanto a la determinación de la localización del inicio de un ataque se ha de diferenciar entre ataques epilépticos generalizados y ataques epilépticos focales.

Ataques epilépticos focales: son aquellos en los que conceptualmente la actividad epileptogénica se origina en redes neuronales más o menos dispersas, pero localizada en uno de los hemisferios cerebrales. En este caso, para cada tipo de ataque epiléptico el foco se mantiene entre un ataque y otro, y además poseen patrones de propagación determinados que pueden involucrar al hemisferio contralateral (Berg et al., 2010).

En los ataques epilépticos focales puede detallarse (de manera opcional) el nivel de consciencia retenida por parte del paciente durante el evento. Debido a la complejidad a la hora de definir la consciencia, en la práctica se presta atención a dos elementos que podemos medir objetivamente: la amnesia de los eventos que ocurren durante la crisis epiléptica y la falta de respuesta, o su disminución, ante estímulos externos durante el ataque. La pérdida de consciencia se diagnostica cuando ambos elementos están presentes (Amina et al., 2014). Si el paciente retiene la consciencia durante el evento, la crisis epiléptica focal se clasifica como consciente y si no, entrará dentro de las crisis epilépticas focales con consciencia impedida. Se entiende que la consciencia está impedida si en cualquier momento del ataque epiléptico existe una pérdida de la misma, aunque no sea durante todo su transcurso (Fisher et al., 2017).

Ataques epilépticos generalizados: conceptualmente se entiende que tienen su origen en algún punto o red neuronal concreta, pero que rápidamente se extiende la actividad epiléptica a más redes neuronales presentes en ambos hemisferios (pudiendo ser este reclutamiento de redes neuronales simétrico o no y pudiendo afectar o no a todo el córtex). Además, aunque las crisis generalizadas posean un foco conceptual a partir del cual se extiende la actividad epileptogénica, en contrapartida con las crisis focales bien, este no se conserva de una crisis a otra (Berg et al., 2010).

Ataques epilépticos con inicio desconocido: es una categoría provisional en la que se incluyen aquellos casos en los que no se puedan definir las características del inicio del ataque. En esta categoría se habrían de detallar las características clave observadas durante el ataque epiléptico y su uso debe limitarse a aquellas circunstancias en las que existan evidencias

suficientes de que el evento se trata de un ataque epiléptico, aunque no sea posible hacer clasificaciones adicionales (Fisher et al., 2017).

Debido a que las diferencias entre ataques epilépticos focales y generalizados radican principalmente en la capacidad de discriminar la zona en donde se origina el ataque, no existe un criterio específico de discriminación efectiva. A veces es posible reconocer el carácter focal de una crisis epiléptica si se observan ciertas conductas asociadas con un ataque de inicio focal ya descrito. Sin embargo, algunas crisis focales pueden reclutar rápidamente redes neuronales en ambos hemisferios y, en un primer caso, parecer generalizadas. Para tener mayor capacidad de discriminación en algunos casos son necesarios estudios mediante EEG o técnicas de neuroimagen durante el inicio del ataque epiléptico (Fisher et al., 2017).

1.4.1.2 Manifestaciones clínicas

Tras reconocer la zona en la que se originan los ataques epilépticos (catalogándose en focales/generalizadas/desconocidas), estos pasan a clasificarse en base a si sus primeras manifestaciones clínicas son motoras o no motoras (dominando las motoras sobre las no motoras) (Fisher et al., 2017).

Existen excepciones en las cuales no podemos clasificar el evento de acuerdo a la manifestación clínica más temprana y prominente. Esto ocurre cuando dicha manifestación es la propia pérdida de consciencia. Esta característica no sirve por si sola para la clasificación de los ataques epilépticos, pues estos factores conductuales pueden no estar relacionados directamente con el inicio del ataque (Fisher et al., 2017).

Manifestaciones motoras: Existen multitud de diferentes manifestaciones motoras, entre las que se encuentran automatismos, crisis atónicas, clónicas, tónicas, tonico-clónicas, hipercinéticas, mioclónicas, mioclónicas-tónico-clónicas, mioclónicas-atónicas o espasmos epilépticos (Fisher et al., 2017).

Manifestaciones no motoras: Entre las manifestaciones no motoras podemos encontrar, crisis cognitivas, emocionales, sensoriales, sensaciones autónomas, ausencias (típicas, atípicas, mioclónicas y con mioclonia del párpado) y detenciones del comportamiento (Fisher et al., 2017 ; Blume et al., 2001).

Además de estas manifestaciones, hay que considerar los ataques epilépticos focales con evolución a bilaterales tónico-clónicos e aquellos sin clasificar.

Ataques epilépticos focales a bilaterales tónico-clónicos: esta subcategoría refleja un patrón de propagación del ataque, más que un tipo de ataque epiléptico en sí. Debido a su alta

frecuencia de aparición e importancia, su categorización a parte se ha mantenido en el tiempo (Fisher et al., 2017).

Sin clasificar: subcategoría dentro de la categoría de inicio desconocido en la que se engloban todos aquellos ataques que no pueden ser asignados a otra categoría debido a la falta de información respecto a su modo de inicio y sus manifestaciones (Fisher et al., 2017).

1.5 Clasificación de las distintas manifestaciones de epilepsia

Tal y como ya comentamos en el caso de los ataques epilépticos, su clasificación es una herramienta que permite una mejor comprensión de la enfermedad por parte del paciente y para centrar los estudios sobre cada uno de los elementos que desencadenan su aparición. La clasificación de las epilepsias aporta datos acerca de riesgos sobre las comorbilidades asociadas a esta enfermedad. Asimismo, la sucesión de diferentes clasificaciones a lo largo del tiempo refleja los avances alcanzados en la comprensión de los patrones fenotípicos y de los mecanismos subyacentes de la epilepsia (Nickels, 2017). De todas maneras, la clasificación y la definición de las epilepsias está lejos de ser perfecta. Así, gran parte de las clasificaciones se basan en datos clínicos, cuando el procedimiento ideal sería utilizar como base un riguroso modelo científico para el establecimiento del cual aún se carece de mucha información (Berg et al., 2010).

La actual clasificación de las epilepsias propuesta por la ILAE se basa en un sistema de múltiples niveles orientada al entorno clínico. Su principal logro es la adaptabilidad de la misma, posibilitando la clasificación de los diferentes niveles dependiendo de los recursos disponibles por el personal clínico.

Existen tres niveles de diagnóstico: tipo de ataque epiléptico, tipo de epilepsia y síndrome epiléptico. Además, se hace especial énfasis en, siempre que sea posible, incluir en la clasificación la posible causa etiológica y las comorbilidades asociadas a la epilepsia, debido a que estas tienen implicaciones vitales para el tratamiento del paciente y su conocimiento optimiza dicha clasificación. (Scheffer et al., 2017)

1.5.1 Tipo de ataque epiléptico

Como se ha indicado previamente, tras realizar el adecuado diagnóstico de un ataque epiléptico, a este nivel, los ataques se clasifican en ataques de inicio focal, de inicio generalizado o de inicio desconocido. Además, en este sistema de clasificación han de indicarse las manifestaciones clínicas surgidas durante el evento, de acuerdo a la previamente citada clasificación de las crisis (Fisher et al., 2017).

1.5.2 Tipo de epilepsia

Una vez diagnosticada la epilepsia en base a los criterios anteriores, este puede ser catalogado en una de las siguientes variantes:

Epilepsia generalizada: cursa con crisis en las que los patrones de EEG en momentos ictales y/o interictales se asocian a patrones característicos de crisis generalizadas. Los tipos de ataques presentes en este tipo de epilepsias incluyen ausencias, crisis mioclónicas, atónicas, tónicas, y tónico-clónicas (Scheffer et al., 2017).

Se reconoce en esta categoría el subgrupo de epilepsias generalizadas genéticas/idiopáticas (GGEs/IGEs), el cual engloba los síndromes de epilepsia de ausencia infantil y juvenil, la epilepsia mioclónica juvenil y la epilepsia con crisis generalizadas tónico-clónicas (Scheffer et al., 2017).

Epilepsia focal: presenta diferentes tipos de crisis focales cuyos patrones en EEGs incluyen resultados asociados a este tipo de crisis. Los desórdenes neurológicos que causan estas crisis pueden ser unifocales o multifocales (atendiendo al número de redes neuronales desde las que se inicia la actividad convulsiva), o desórdenes convulsivos de afectación de un único hemisferio cerebral (Heckman et al., 2021). Los tipos de crisis asociadas a este tipo de epilepsia incluyen crisis epilépticas focales con/sin retención de la consciencia, crisis motoras/no motoras focales y crisis focales de evolución bilateral tónico-clónica (Scheffer et al., 2017).

Epilepsia combinada generalizada y focal: los pacientes con este tipo de epilepsia presentan tanto crisis focales como generalizadas que se manifiestan en los registros de EEG (Scheffer et al., 2017).

Epilepsias idiopáticas (de etiología desconocida): en esta categoría se engloban aquellos casos en el que el paciente se diagnostica claramente epilepsia, por falta de información no puede ser incluida en ninguna de las categorías anteriores. Esta categorización suele utilizarse cuando, por falta de medios, el tipo de crisis epiléptica se clasifica como desconocida (Scheffer et al., 2017).

1.5.3 Síndrome epiléptico

Un síndrome epiléptico es un conjunto de signos o síntomas que aparecen juntos y están relacionados con la epilepsia aún constituyendo una desviación plurietológica. Es además un síndrome electroclínico, una entidad clínica que puede ser identificada de manera confiable mediante un grupo de características electroclínicas como EEGs (Berg et al., 2010). A este nivel y agrupando la información recogida en los niveles previos sobre características clínicas

y eléctricas, a veces es posible el diagnóstico de un síndrome epiléptico, los cuales tienen una edad típica de inicio de las crisis, patrones de EEG específicos, provocados por desencadenantes de los ataques característicos así como otras manifestaciones clínicas que suelen aparecer conjuntamente (Scheffer et al., 2017).

Muchas veces no es posible hablar de un síndrome epiléptico debido a la falta de datos que correlacionen los síntomas del paciente con un síndrome epiléptico bien definido. En estos casos, la enfermedad se define mediante su clasificación en los niveles previos. La clasificación de estos síndromes se realiza principalmente, en base a la edad de inicio distinguiéndose aquellas con inicio en periodo neonatal, durante la lactancia (de 0 a 2 años), infancia (de 3 a 8 años) y adolescencia/madurez (<https://www.epilepsydiagnosis.org/>).

Estos síndromes electroclínicos suelen estar estrechamente relacionados con ciertas características genéticas y del desarrollo. Existen entidades que no encajan en esta definición pero que constituyen igualmente constelaciones clínicamente distintivas y son clasificadas como epilepsias. También se incluyen a este nivel aquellas epilepsias asociadas con una etiología estructural o metabólica específica (debido a malformaciones, traumatismos, tumores, infecciones...), asociadas con angiomas, o parejas a aquellas condiciones que incluyen crisis epilépticas pero no se diagnostican como epilepsias, así como con las epilepsias idiopáticas (Berg et al., 2010). Muchos de los síndromes electroclínicos que se categorizan a este nivel tienen una etiología ya conocida poseyéndose un conocimiento bastante amplio de su funcionamiento, lo que permite realizar unos pronósticos y tratamientos adecuados considerando, a su vez las posibles comorbilidades asociadas.

1.6 Comorbilidades

Las comorbilidades en los pacientes de epilepsia son muy habituales. De hecho su existencia es la norma general. Entre las más habituales encontramos problemas de aprendizaje, psicológicos y de comportamiento, con un amplio rango de gravedad y complejidad dependiendo del tipo de epilepsia (Scheffer et al., 2017). Ciertas enfermedades pueden ser hasta ocho veces más comunes en personas epilépticas en relación a la población general. Aunque si bien es cierto que los estudios epidemiológicos que respaldan este tipo de afirmaciones no son capaces de dar una respuesta clara acerca de los mecanismos que los desencadenan, sirven como base para el estudio de los motivos causales de estas asociaciones (Keezer et al., 2016). Existen varios mecanismos por los cuales la misma condición comórbida puede relacionarse con una epilepsia y viceversa, las cuales fueron definidas por Keezer y su equipo en 2016 (Keezer et al., 2016):

- I. Existe la posibilidad de que una presunta asociación entre una condición comórbida y una epilepsia sea a causa del azar o del sesgo, en lugar de deberse a una relación causal.
- II. Otra, y la más simple, son aquellos en las que la condición comórbida es preexistente y acaba por desencadenar (de manera directa o indirecta) la propia epilepsia.
- III. En contraste con la anterior asociación, en la asociación por mecanismos resultantes, la epilepsia aparece primero y es esta la que provoca la aparición de la condición comórbida, presumiblemente de manera indirecta, ya sea a consecuencia de las crisis epilépticas o de su tratamiento.
- IV. La asociación puede no ser indicativa de un efecto causal, como en el caso de que ambas condiciones tengan factores de riesgo compartidos. En este caso, ambos entes patológicos no se influyen la una a la otra pero existe algún factor (genético, ambiental, estructural o fisiológico) que se define como la causa común para la aparición de la epilepsia y la condición comórbida.
- V. La asociación recíproca o bidireccional se define como aquella en la que ambas condiciones pueden potencialmente ser el efecto causal de la aparición de la otra.

El deterioro conductual o cognitivo asociado a esta enfermedad está patente en la mayoría de epilepsias, sin embargo en aquellas intratables (farmacorresistentes) y cuyo inicio durante el desarrollo del individuo es muy temprano, este desgaste está muy acentuado; es el caso de las encefalopatías epilépticas y del desarrollo (DEEs) (Heckman et al., 2021). Las DEEs se usan también en el ámbito de los desórdenes monogénicos que cursan con estos tipos de deterioro, aunque no es extraño encontrar que la afectación de un mismo gen pueda causar encefalopatías epilépticas en algunos casos y epilepsias autolimitadas en otros (Scheffer et al., 2017 ; Wang et al., 2016).

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Para el desarrollo de la presente memoria se realizaron búsquedas en bases de datos bibliográficas o de trastornos genéticos en seres humanos utilizando como palabras clave: epilepsy, epilepsy genes, ion channels in epilepsy, genetic epileptic channelopathies

Los motores de búsqueda empleados para realizar esta revisión bibliográfica fueron los siguientes:

- Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)
- Elsevier (<https://www.elsevier.com/es-es>)
- Google Scholar (<https://scholar.google.es/>)
- Scopus (<https://www.scopus.com/search/form.uri?display=basic#basic>)
- Base de datos OMIM

A la hora de seleccionar los artículos en los que se basa la presente memoria se utilizaron criterios como la fecha de publicación, usando las más recientes, un análisis de casos clínicos y de descripción epidemiológica, completando los meramente descriptivos, y aquellos que hacían referencia a las descripciones de los genes o a su integración en el genoma humano.

La búsqueda web mediante estos motores se complementó mediante la información relativa a la epilepsia y su clasificación presente en la página web de la ILAE y en su página web educativa <http://epilepsydiagnosis.org>

3. OBJETIVOS

1- Recaltar la importancia de las epilepsias de etiología puramente genética en el estudio de la propia epilepsia. Conocer los factores genéticos que predisponen a la epilepsia nos proporciona información acerca de los riesgos de sufrir crisis epilépticas.

2- Indicar la importancia de las canalopatías epilépticas con base genética. Se realiza una revisión actualizada sobre las condiciones en las que esta actividad se origina nos da pistas acerca de lo que ocurre en el cerebro durante manifestaciones similares con distinto origen.

3- Recaltar la importancia de los estudios de secuenciación (WES WGS) y ligamiento (GWAS) de todo el genoma/exoma para esclarecer la línea entre encefalopatía epiléptica y encefalopatía del desarrollo con epilepsia secundaria asociada.

4. DESENCADENANTES ETIOLÓGICOS DE LAS EPILEPSIAS

La determinación de las causas que desencadenan la aparición de las epilepsias es clave a la hora de hallar un tratamiento adecuado para cada tipo de epilepsia. Durante los últimos años el conocimiento acerca de las etiologías prevalentes a las epilepsias ha tenido grandes avances, por lo que términos como idiopática, criptogénica y sintomática, con los que antes se definían ciertas epilepsias, se han dejado de usar, dando paso a otros términos más descriptivos. Las nuevas categorías en las que se engloban los agentes etiológicos no son jerárquicas, de manera que una misma epilepsia puede ser clasificada en más de una categoría

etiológica informándonos de esta manera de diferentes características definitorias de una epilepsia en particular.

Etiologías de base estructural: al hablar de que una epilepsia tiene una etiología estructural se hace referencia a la existencia de una anomalía estructural cerebral bien definida, la cual se asocia con un riesgo significativamente aumentado de epilepsia. Esta anomalía puede ser adquirida (como traumatismos, tumores o eventos cerebrovasculares) y/o tener un origen genético (como malformaciones congénitas de estructuras cerebrales).

Etiologías infecciosas: las infecciones son la causa más común de epilepsia a nivel mundial. Tanto las infecciones que afectan al sistema nervioso central, como aquellas infecciones que inducen una respuesta sistémica, pueden causar crisis epilépticas o epilepsia. En el primer caso, las crisis pueden ser inducidas debido a procesos inflamatorios en el propio tejido cerebral, mientras que en las respuestas sistémicas también se desencadenan debido a alteraciones en la integridad de la barrera hematoencefálica causada por citoquinas proinflamatorias con la subsiguiente hiperexcitación neuronal (Vezzani et al., 2016). Esta categoría hace referencia a aquellas infecciones en las que las crisis epilépticas son el síntoma central del cuadro clínico o al desarrollo postinfeccioso de la epilepsia. Aún así, una etiología infecciosa hace referencia a un paciente que padece de epilepsia, distinguiéndose de un paciente con crisis epilépticas de aparición durante la fase aguda de la infección. Estas infecciones pueden poseer un componente estructural, de modo que las consecuencias de la misma desemboquen en el desarrollo de una anomalía cerebral que sea la causa de las crisis.

Etiologías de base inmune: los desórdenes inmunológicos que implican a algún componente de las redes neuronales pueden llegar a provocar crisis epilépticas. Conceptualmente, se reconoce una etiología de base inmune cuando existen evidencias de una inflamación del sistema nervioso central mediada por procesos autoinmunes. Así como una inflamación de origen infeccioso puede provocar epilepsia, se han documentado resultados similares en casos de estados inflamatorios estériles o de origen autoinmune, evidenciando, posiblemente, un mecanismo común con potencial epileptogénico (Rubartelli et al., 2013).

Etiologías metabólicas: este concepto surge de la observación de un presumible desorden metabólico en el que los ataques epilépticos son el síntoma central o de una condición metabólica que se asocia con un elevado riesgo de desarrollo de epilepsia (Heckman et al., 2021). Este desorden, a su vez, se refiere a un defecto metabólico definido, cuyas manifestaciones o cambios bioquímicos aparecen por todo el cuerpo (Scheffer et al., 2017).

Los desórdenes metabólicos pueden ser adquiridos (como la deficiencia cerebral de folato), pero en su mayor parte suelen tener un origen genético y por lo tanto pueden ser heredables. En este caso, su clasificación incluiría ambas etiologías, tanto genética como metabólica. Aún así, actualmente, estas anomalías metabólicas constituyen el nexo entre un defecto genético y la manifestación de una epilepsia.

Etiologías con base genética: una etiología genética está presente cuando la epilepsia es el resultado directo de una mutación conocida o presumible y las convulsiones son el síntoma central del trastorno (Scheffer et al., 2017). Numerosas estimaciones sobre la transferencia genética se han llevado a cabo mediante estudios genealógicos en familias con individuos epilépticos, principalmente atendiendo a los casos de gemelos mono y dicigóticos, aunque también entre familiares con diferentes grados de parentesco. Los resultados obtenidos apuntan a la contribución de una variación genética aditiva, la cual encaja con la presunción clásica de una herencia multifactorial de esta enfermedad. Sin embargo, también existen familias en las que este carácter segrega de forma autosómica dominante con una penetración relativamente alta, concordando el mismo tipo de crisis epiléptica entre los individuos epilépticos de la misma familia (Myers et al., 2019). De todas formas, en la mayoría de los casos, los genes implicados aún no han sido identificados y para deducir cuales son se pueden atender a diversas fuentes de información, tanto estudios de la historia familiar de un desorden autosómico dominante, estudios clínicos en poblaciones con el mismo síndrome o, en caso de conocerse la base molecular del mismo, la determinación de la implicación de un único gen o una variación en el número de copias (CNVs) que aumentan su efecto (Scheffer et al., 2017).

Etiología desconocida: como su propio nombre indica, en esta categoría se incluyen aquellas epilepsias en las que la causa de su desarrollo no se conoce.

5. EPILEPSIAS CON ETIOLOGÍA GENÉTICA

Los recientes avances en el campo de la secuenciación masiva o de alto rendimiento, junto con el progresivo abaratamiento de estas técnicas, han aumentado drásticamente nuestro conocimiento acerca de las epilepsias con base genética. Actualmente se estima que un 30% de las epilepsias son debidas a factores genéticos (Orsini et al., 2018), identificándose tanto epilepsias provocadas por la mutación de un solo gen (epilepsias monogenéticas) como elementos multifactoriales genéticos presentes en diversas epilepsias comunes (Møller et al., 2015).

En la última década, el número de genes que se relacionan con la epilepsia ha crecido enormemente y resulta complicado para los investigadores de este campo mantenerse al día de

todos los avances que día tras día desvelan nuevos genes relacionados con esta enfermedad (Myers et al., 2019). En 2016 un grupo de investigación documentó la participación de 977 genes implicados con las manifestaciones de epilepsia mediante la búsqueda de los mismos en diferentes bases de datos y publicaciones de revistas (Wang et al., 2016). Además, la expresión de muchos de estos genes es variable (Heckman et al., 2021) y, junto con las diferentes mutaciones en un mismo gen (Meng et al., 2015), se puede obtener a un amplio espectro de fenotipos asociados a la afección un mismo gen con diferentes grados de gravedad en su manifestación patológica. (Møller et al., 2015)

Gracias a la creciente identificación de genes asociados a epilepsias y a la amplia variedad de técnicas que provee la secuenciación de alto rendimiento, se han desarrollado metodologías de secuenciación simultánea en las que se pueden analizar desde unos cientos de genes hasta la totalidad del genoma y exoma. De esta manera, ha sido posible confeccionar paneles genéticos mediante los que identificar rápidamente mutaciones presentes en los genes asociados a epilepsias, sirviendo como pruebas clínicas para facilitar el diagnóstico de diferentes epilepsias genéticas, principalmente las monogénicas (Myers et al., 2019). Además, gracias a estas nuevas herramientas, la anteriormente problemática distinción entre encefalopatías epilépticas y epilepsias secundarias asociadas a trastornos del neurodesarrollo se torna más sencilla de esclarecer (Hebbar & Mefford, 2020).

5.1 Herencia de la epilepsia

Aunque las causas subyacentes a la epilepsia son variadas, desde hace varias décadas las causas genéticas se reconocen como unas de las de mayor importancia. Numerosos estudios señalan el hecho de que los individuos con algún pariente aquejado de epilepsia tienen más probabilidades de desarrollarla lo cual resulta una prueba evidente de que los factores genéticos heredables tienen gran importancia desarrollando cierto grado de susceptibilidad a la enfermedad (Myers et al., 2019 ; Peljto et al., 2014).

El reconocimiento del incremento del riesgo familiar por padecer epilepsia o crisis epilépticas se ha relacionado tradicionalmente con una herencia de tipo poligénico y a la existencia de factores de riesgo asociados a la carga genética. Las estimaciones de transmisión hereditaria realizadas en gemelos monocigóticos, aunque son muy variables (8-69%), apoyan la contribución de la variación genética aditiva. (Koeleman, 2018 ; Myers et al., 2019)

Además de las familias en las que se observa una herencia de tipo multifactorial, existen aquellas otras en las que la epilepsia segrega como una enfermedad autosómica dominante con alta penetración y que concuerdan en el tipo de ataque epiléptico entre los miembros

afectados de la familia (Epi4K Consortium, 2017). El estudio genético de las epilepsias presentes en estas familias, mediante estudios de ligación, llevó a la identificación de numerosos genes que codificaban para canales iónicos y sus diferentes subunidades que se encontraban afectados en el desarrollo de las crisis epilépticas (Koeleman, 2018).

Apoyando la premisa del carácter monogénico de estas epilepsias, se identifican casos en los que los fenotipos epilépticos asociados a mutaciones en estos genes han aparecido sin la existencia de un pariente cercano afectado. Esto se debe al surgimiento *de novo* de dichas mutaciones (Scheffer et al., 2017), el cual tiene una mayor probabilidad si el fenotipo se debe principalmente a la función de un único gen que a la participación de varios con efecto sinérgico.

Sin embargo, la herencia mendeliana de las epilepsias es más bien rara y lo normal es encontrar una herencia poligénica y compleja en las llamadas epilepsias comunes. En estas epilepsias son muchas mutaciones un con efecto aditivo o sinérgico y diversos factores ambientales desencadenantes los que aumentan la susceptibilidad del individuo a sufrir crisis.

Los primeros estudios para localizar los genes reponsables de las epilepsias comunes, en un principio, se centraron en el mapeo genético mediante análisis de ligamiento de todo el genoma. Sin embargo, no se detectaron muchos loci con evidencia significativa de ligamiento. Debido a la ausencia de ligamiento genético, aún llevándose a cabo entre individuos de fenotipos similares, se llega a la conclusión de que además de existir múltiples genes actuando conjuntamente, existía un cierto grado de heterogeneidad genética en la que diferentes combinaciones de genes mutados daban lugar a fenotipos similares (Koeleman, 2018).

5.2 Mutaciones asociadas a la epilepsia

Entre los cambios genéticos capaces de provocar fenotipos epilépticos nos podemos encontrar tanto anormalidades cromosómicas como anormalidades génicas:

Las anormalidades cromosómicas suelen ser visibles en un análisis de cariotipo, aunque a veces necesitaremos usar técnicas de bandedo o hibridaciones específicas con gran poder de resolución para su detección como las matrices/micromatrices de hibridación genómica comparativa (Orsini et al., 2018). Entre las anormalidades cromosómicas indentificadas se incluyen principalmente: microdelecciones (monosomía 1p36, síndrome de Wolf-Hirschhorn, síndrome Miller-Dieker), deleciones (síndrome de Angelman, síndrome del 18q-), anillamiento cromosómico (síndrome del cromosoma 20 en anillo), poliploidías (síndrome de Down,) o expansiones de tripletes (síndrome del X frágil). Muchos de estos síndromes están

directamente relacionados con malformaciones en el sistema nervioso central u otras alteraciones neurológicas como encefalopatías del desarrollo. Algunos de estos síndromes cromosómicos están bien tipificados y se relacionan con patrones clínicos y electroencefalográficos específicos. Sin embargo, otros no tienen ningún patrón específico de las crisis y no están estrictamente relacionadas con el desequilibrio cromosómico (Sorge & Sorge, 2010). Este hecho deja patente la necesidad de un mayor estudio de los síndromes epilépticos para delimitar sus características clínicas y mecanismos y distinguirlos de epilepsias secundarias debido a trastornos del neurodesarrollo (Hebbar & Mefford, 2020).

Las anomalías genéticas más comunes e incluyen, principalmente, mutaciones sin sentido, deleciones o cambios en el marco de lectura (Orsini et al., 2018). En aquellos síndromes epilépticos monogénicos con un amplio espectro de fenotipos, desencadenando procesos epilépticos con mayor o menor gravedad, las mutaciones de cambio de sentido cobran más importancia. Estas mutaciones provocan pérdidas (más frecuentemente) o ganancias de función en el producto génico, provocando una alteración funcional en la proteína para la que codifican (Sánchez-Carpintero, 2007). De todas maneras, es importante destacar que en muchos casos se desconoce el tipo de cambio genético aunque puede ser predicho en base a la historia familiar del síndrome o a las investigaciones clínicas en poblaciones con el mismo síndrome electroclínico que sugieren una base genética, o a la identificación mediante test genéticos de mutaciones *de novo* en un único gen o variaciones en el número de copias (CNVs) (Heckman et al., 2021).

Las CNVs constituyen una fuente de variabilidad en el genoma y son consideradas habitualmente factores de riesgo o la propia causa de ciertas epilepsias. (Saarentaus et al., 2019) Es habitual encontrar en pacientes de epilepsia un mayor número de copias de los genes implicados de lo normal y predisponen a diferentes tipos de epilepsia (Myers et al., 2019) (Saarentaus et al., 2019). Desde el punto de vista epileptológico, las CNVs patogénicas suelen ser de gran tamaño y/o estar relacionadas con genes para el neurodesarrollo, funciones del sistema nervioso central, genes que se expresan en el cerebro o relacionados con la epilepsia. Formalmente, estas copias en exceso pueden producir tanto ganancia como pérdida de función en el gen al que afecten (Saarentaus et al., 2019). Debido a su tamaño, en su mayoría pueden detectarse mediante hibridación genómica comparativa de micromatrices, microarrays cromosómicos pero también mediante análisis de los polimorfismos de un único nucleótido (SNPs) (Heckman et al., 2021 ; Myers et al., 2019).

Además de la expresión variable de los genes, o del carácter poligénico, el espectro de fenotipos epilépticos asociados a un gen o grupo de genes puede deberse también a un

fenómeno de mosaicismo (Heckman et al., 2021 ; Myers et al., 2019 ; Hebbar & Mefford, 2020).

La pobre correlación entre genotipo-fenotipo presente en las mutaciones para canales iónicos y neurotransmisores y la falta de concordancia total en los fenotipos de gemelos monocigóticos han conducido también a la búsqueda de mecanismos epigenéticos que expliquen el espectro de los fenotipos asociados a la mutación en un mismo gen (Kobow & Blümcke, 2018).

5.3 Genes relacionados con la epilepsia

Como se ha indicado previamente, desde el punto de vista genético, las epilepsias son el resultado de alguna anormalidad genética tanto primaria como secundaria o debido a desórdenes estructurales o metabólicos bien definidos con una base también genética. Estos desórdenes están relacionados con el cerebro a algún nivel, ya sea mediante el desarrollo de este órgano, su metabolismo o las funciones específicas del mismo. Debido a esto, el rango de genes con el potencial de generar epilepsia a través de su mutación es muy amplio (Wang et al., 2016).

En el trabajo de Wang et al., (2016) se recopilaron aquellos genes sobre los que existía evidencia de estar asociados a epilepsias y se clasificaron de diferentes formas atendiendo a criterios específicos según el caso. Desde el punto de vista de la biología celular resulta interesante la asignación de categorías funcionales de los genes que desencadenan epilepsia. En esta distinción de categorías funcionales (Figura 3) se pueden observar, de manera simplificada, en qué procesos están implicadas las proteínas codificadas.

| Functional categories of the epilepsy genes. | |
|--|---|
| Encoded protein function | Gene and phenotype (OMIM phenotype) |
| Ion channel | |
| Sodium channel | <i>SCN1A</i> (DS/GEFS+/FFS), <i>SCN1B</i> (GEFS+), <i>SCN2A</i> (EIEE/BFIS), <i>SCN8A</i> (EIEE/BFIS), <i>SCN9A</i> (GEFS+/DS/FFS) |
| Potassium channel | <i>KCNA2</i> (EIEE), <i>KCNB1</i> (EIEE), <i>KCNC1</i> (PME), <i>KCNMA1</i> (GEPD), <i>KCNQ2</i> (EIEE/BFNS), <i>KCNQ3</i> (BFNS), <i>KCNT1</i> (NFLE/EIEE) |
| HCN channel | <i>HCN1</i> (EIEE) |
| Calcium channel | <i>CACNA1A</i> (EIEE), <i>CACNA1H</i> (CAE/IGE), <i>CACNB4</i> (IGE/JME) |
| Chloride channel | <i>CLCN2</i> (IGE/JAE/JME) |
| GABA-A receptor | <i>GABRA1</i> (EIEE/CAE/JME), <i>GABRB1</i> (EIEE), <i>GABRB3</i> (CAE/EIEE), <i>GABRD</i> (GEFS+/IGE/JME), <i>GABRG2</i> (GEFS+/FFS/CAE) |
| NMDA receptor | <i>GRIN2A</i> (FESD), <i>GRIN2B</i> (EIEE), <i>GRIN2D</i> (EIEE) |
| Acetylcholine receptor | <i>CHRNA2</i> (NFLE), <i>CHRNA4</i> (NFLE), <i>CHRN2</i> (NFLE) |
| Enzyme/Enzyme modulator | |
| Enzyme | <i>AARS</i> (EIEE), <i>ALDH7A1</i> (EPD), <i>ALG13</i> (EIEE), <i>CDKL5</i> (EIEE), <i>CERS1</i> (PME), <i>CHD2</i> (COEE), <i>CPA6</i> (FTLE/FFS), <i>DNM1</i> (EIEE), <i>EPM2A</i> (PME), <i>GNAO1</i> (EIEE), <i>GUF1</i> (EIEE), <i>ITPA</i> (EIEE), <i>NHLRC1</i> (PME), <i>PLCB1</i> (EIEE), <i>PNPO</i> (PNPOD), <i>PRDM8</i> (PME), <i>SIK1</i> (EIEE), <i>ST3GAL3</i> (EIEE), <i>ST3GAL5</i> (AIES), <i>UBA5</i> (EIEE), <i>WVVOX</i> (EIEE) |
| Enzyme modulator | <i>ARHGAP9</i> (EIEE), <i>CSTB</i> (PME), <i>DOCK7</i> (EIEE), <i>TBC1D24</i> (EIEE/FIME) |
| Transporter/Receptor | |
| Transporter | <i>SLC1A2</i> (EIEE), <i>SLC12A5</i> (EIEE/IGE), <i>SLC13A5</i> (EIEE), <i>SLC25A12</i> (EIEE), <i>SLC25A22</i> (EIEE), <i>SLC2A1</i> (IGE), <i>SLC6A1</i> (MAE) |
| Receptor | <i>ADRA2B</i> (FAME), <i>CASR</i> (IGE), <i>FRRS1L</i> (EIEE), <i>GPR98</i> (FFS), <i>SCARB2</i> (PME) |
| Cell adhesion molecule | <i>CNTN2</i> (FAME), <i>PCDH19</i> (EIEE) |
| Signal transduction/ molecule | <i>EFHC1</i> (JAE/JME), <i>FGF12</i> (EIEE) |
| Membrane trafficking | <i>GOSR2</i> (PME), <i>STX1B</i> (GEFS+), <i>STXBP1</i> (EIEE) |
| Cytoskeletal protein | <i>LMNB2</i> (PME), <i>SPTAN1</i> (EIEE) |
| Nucleic acid binding | <i>EEF1A2</i> (EIEE), <i>GUF1</i> (EIEE) |
| Unclassified | <i>ARV1</i> (EIEE), <i>DEPDC5</i> (FFEVF), <i>GAL</i> (FTLE), <i>KCTD7</i> (PME), <i>LG11</i> (FTLE), <i>NECAP1</i> (EIEE), <i>PRICKLE1</i> (PME), <i>PRRT2</i> (BFIS), <i>SZT2</i> (EIEE) |

Bold italics, with multiple functional classifications.

AIES, Amish infantile epilepsy syndrome; BFIS, benign familial infantile seizures; BFNS, benign familial neonatal seizures; CAE, childhood absence epilepsy; COEE, childhood-onset epileptic encephalopathy; DS, Dravet syndrome; EIEE, early infantile epileptic encephalopathy; EPD, pyridoxine-dependent epilepsy; FAME, familial adult myoclonic epilepsy; FESD, focal epilepsy and speech disorder with or without mental retardation; FFEVF, familial focal epilepsy with variable foci; FFS, familial febrile seizures; FIME, familial infantile myoclonic epilepsy; FTLE, familial temporal lobe epilepsy; GEFS+, generalized epilepsy with febrile seizures plus; GEPD, generalized epilepsy and paroxysmal dyskinesia; IGE, idiopathic generalized epilepsy; JAE, juvenile absence epilepsy; JME, juvenile myoclonic epilepsy; MAE, myoclonic-atic epilepsy; NFLE, nocturnal frontal lobe epilepsy; PME, progressive myoclonic epilepsy; PNPOD, pyridoxamine 5'-phosphate oxidase deficiency.

^a Description on phenotype was modified after retraction of the initial report.

Figura 3: Categorías funcionales de los genes asociados a epilepsias (Wang et al., 2016)

5.3.1 Canales iónicos y canalopatías

Los canales iónicos son proteínas transmembrana localizadas en la bicapa lipídica de las membranas celulares que forman un poro para mediar el intercambio pasivo de iones entre el interior y el exterior de las células o sus orgánulos (Kim, 2014). Los canales tienen permeabilidades selectivas a iones específicos y su tráfico viene determinado por el estado del canal (abierto, inactivado cerrado o reposo cerrado). Las bombas de iones están relacionadas también con el tráfico de iones pero estos funcionan moviendo los iones en contra del gradiente electroquímico mediante transporte activo para mantener el potencial de reposo. (Bartolini et al., 2019)

Los canales iónicos tienen principalmente estructuras heteroméricas, con una o varias subunidades que formarán el poro y otras subunidades reguladoras. Las bombas de iones también poseen este tipo de estructura con una subunidad principal catalítica y otras subunidades accesorias que regulan su funcionamiento.

Las subunidades reguladoras controlan la apertura o cierre de los canales mediante diferentes factores como el potencial de membrana, ligandos, segundos mensajeros, luz, temperatura o cambios mecánicos (Kim, 2014).

Este tipo de proteínas tienen una mayor expresión en el cerebro debido a la selectividad tisular, por lo tanto, cuando existe una disfunción en las mismas, las neuronas se ven gravemente afectadas, perjudicando a la generación, supresión y propagación del potencial de acción (Seitter & Koschak, 2018).

Las mutaciones en los genes que codifican las subunidades de los canales iónicos dentro del sistema nervioso central son las más habituales y resultan en canalopatías cerebrales genéticas (Bartolini et al., 2019).

Entre los distintos sistemas de canales iónicos cuya afectación mediante la mutación de los genes que las codifican que se han vinculado a la manifestación de crisis epilépticas se encuentran los miembros de la superfamilia de los canales iónicos dependientes de voltaje (Voltage-Gated-Like), de los canales iónicos regulados por ligando (LGIC) y las bombas de iones.

5.3.1.1 Canales iónicos dependientes de voltaje (Voltage-Gated-Like)

Esta es una de las superfamilias más grandes de proteínas de transducción de señales (Nau, 2008). Su apertura o cierre ocurre principalmente en respuesta a los cambios de voltaje transmembrana. Algunas de las familias de proteínas que se incluyen en esta superfamilia

necesitan, además, de la unión de un ligando específico, desempeñando un papel clave en la señalización eléctrica de las células excitables (Sands & Mark, 2005).

Dentro de los componentes de esta superfamilia se ha observado una relación directa entre la epilepsia y la afectación de los canales de sodio dependientes de voltaje (VGSCs o Na_v), los canales de potasio dependientes de voltaje (VGKCs o K_v), los canales de calcio dependientes de voltaje (VGCCs o Ca_v) y los canales iónicos controlados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización (HCN channels).

Canales de sodio dependientes de voltaje

Son complejos heteroméricos compuestos por dos tipos de subunidades: una subunidad alfa encargada de formar el poro transmembrana, con un segmento sensor del voltaje, y dos subunidades beta auxiliares (Catterall, 2014).

En relación con la epilepsia, se han descrito mutaciones en 3 genes que codifican subunidades alfa que se expresan en el cerebro con altos niveles: *SCN1A*, *SCN2A* y *SCN8A* (Escayg & Goldin, 2010).

SCN1A codifica la subunidad alfa 1 del VGSCs Na_v 1.1. Las mutaciones presentes en este gen provocan fenotipos con diferente gravedad (epilepsia genética con crisis febriles plus o GEFS+, síndrome de Dravet o DS y migraña hemipléjica familiar tipo 3 también denominada FHM3). Mientras que en GEFS+ se identificaron mutaciones de cambio de sentido cuyos efectos incluían tanto pérdida como ganancia de funciones, en DS las mutaciones relacionadas conducen a la haploinsuficiencia (delecciones intragénicas con cambio de marco, mutaciones sin sentido, mutaciones en el sitio de empalme o duplicaciones) o son mutaciones de cambio de sentido que afectan a la región formadora de poros de la proteína (Marini et al., 2011). La FHM3 se asocia también con mutaciones de cambio de sentido en el gen *SCN1A*, pero en esta enfermedad, rara vez se observan convulsiones concomitantes (Bartolini et al., 2019). Se ha planteado la hipótesis de que la patogénesis subyacente es resultado de una reducción en el flujo de sodio en las interneuronas inhibitorias, lo cual provoca un efecto hiperexcitador. (Yu et al., 2006).

SCN2A codifica la subunidad alfa 2 del VGSCs Na_v 1.2. Este canal se expresa desde el nacimiento, principalmente en los axones de neuronas excitadoras del hipocampo y del córtex (Liao et al., 2010). Habitualmente, los pacientes con mutaciones en el gen *SCN2A* padecen epilepsias autolimitadas sufriendo crisis desde la primera semana de vida. Esas crisis van remitiendo durante los primeros meses debido a que los Na_v 1.2 son gradualmente sustituidos

durante el desarrollo por Nav 1.6 (*SCN8A*). Los síndromes tales como las convulsiones neonatales-infantiles familiares benignas (BFNIS) se asocian con mutaciones de cambio de sentido con ganancia de función con características farmacorresponsivas a medicamentos antiepilépticos bloqueadores de estos canales. Sin embargo aquellos síndromes cuyas crisis se inician durante la infancia se asocian con mutaciones de cambio de sentido con pérdidas de función o variantes truncadas, las cuales no responden bien a los bloqueadores de canales de sodio (Wolff et al., 2017). Las mutaciones *de novo* de *SCN2A* se han reconocido como una de las causas más importantes de EE relacionándose con discapacidades intelectuales y autismo, debido principalmente a variantes truncadas del gen (Bartolini et al., 2019).

SCN8A codifica la subunidad alfa 8 del VGSCs Na_v 1.6. Este canal irá sustituyendo progresivamente al Nav 1.2 desde el periodo neonatal (Bartolini et al., 2019). Debido a esta sustitución progresiva, la mayoría los pacientes con mutaciones en este gen desarrollarán epilepsias durante el periodo de lactancia (Larsen et al., 2015), aunque existen casos en los que se desarrollan episodios de discinesia paroxística a partir de la pubertad (Gardella et al., 2016). Mutaciones de cambio de sentido en heterocigosis en *SCN8A* se asocian con el desarrollo de un amplio rango de epilepsias que van, desde convulsiones infantiles benignas (autolimitadas), familiares autosómicas dominantes, hasta encefalopatías epilépticas con variantes ultrarraras. Los pacientes con DEEs relacionadas con este gen sufren un retraso mental grave combinado con diferentes tipos de crisis no farmacorresponsivas, lo cual, en conjunción con el enriquecimiento de variantes ultrarraras de *SNC8A* en personas con epilepsia, señala a este gen como uno de los más importantes en el desarrollo de DEEs (Bartolini et al., 2019 ; Epi25 Collaborative, 2019).

Canales de potasio dependientes de voltaje

Los miembros de esta familia de proteínas transmembrana están compuestas por cuatro subunidades alfa idénticas que componen el canal iónico. Cada subunidad cuenta con seis dominios transmembrana con un sensor de voltaje en el cuarto segmento transmembrana (Kuang, 2015). Se expresan tanto en el sistema nervioso central como en el sistema nervioso periférico y están involucrados en la regulación de la duración de los potenciales de acción mediante la salida de potasio. También modulan la liberación de neurotransmisores, el control de la excitabilidad y las propiedades eléctricas y la activación de las neuronas (Villa & Combi, 2016).

Las mutaciones en genes que codifican las subunidades alfa de K_v s desencadenan un amplio espectro fenotípico según a qué gen afecten, que va desde mutaciones que se asocian a una

mayor susceptibilidad a la epilepsia hasta epilepsias graves focales o generalizadas que pueden estar asociadas a encefalopatías epilépticas (Villa & Combi, 2016). Los genes cuyas mutaciones causan más comúnmente canalopatías cerebrales de este grupo de proteínas son *KCNQ2* y *KCNQ3*, los cuales se expresan principalmente en el cerebro y los ganglios nerviosos (Brown & Passmore, 2009) y pueden formar tanto complejos homoméricos como heteroméricos entre ellos (Soldovieri et al., 2013). Los trastornos generados por la mutación de estos genes se asocian con crisis convulsivas neonatales, normalmente autolimitadas autosómicas dominantes (BFNS). En los últimos años, el espectro fenotípico se ha ampliado abarcando fenotipos más graves con convulsiones no farmacorresponsivas, discapacidades intelectuales y encefalopatías epilépticas específicas del gen *KCNQ2* (Weckhuysen et al., 2012 ; Bartolini et al., 2019 ; Soldovieri et al., 2013).

Canales de Calcio dependientes de voltaje

Estos canales son complejos multiméricos transmembrana compuestos principalmente por una subunidad alfa 1, que contiene cuatro dominios homólogos con seis segmentos transmembrana cada uno, de los cuales el cuarto funciona como sensor de voltaje y otras subunidades reguladoras accesorias. Existen diez tipos de subunidades alfa 1 diferentes que definen el tipo de canal y todas ellas capaces de funcionar como canales cuando se expresan solas (Rajakulendran & Hanna, 2016). Pueden distinguirse dos tipos atendiendo al tipo de despolarización a la que respondan; canales activados por alto voltaje o HVA y canales activados por bajo voltaje o LVA.

Los VGCCs se expresan principalmente en las células de los tejidos excitables. En el sistema nervioso central los canales de calcio participan en procesos de la propagación de señales intracelulares o la oscilación de la membrana (oscilaciones rítmicas de los potenciales de membrana postsinápticos) (Rajakulendran & Hanna, 2016). El calcio intracelular modula la expresión de genes, la liberación de neurotransmisores, el crecimiento de las neuritas y numerosas actividades enzimáticas (Bartolini et al., 2019). Con relación a la generación de convulsiones durante una crisis epiléptica resultan importantes su participación en la liberación de neurotransmisores y en el estallido (Rajakulendran & Hanna, 2016).

Los genes que codifican estos sistemas más comúnmente asociados con el desarrollo de epilepsias codifican las subunidades alfa y son *CACNA1A* (subunidad alfa 1A para un canal HVA) y *CACNA1H* (subunidad alfa 1H para un canal LVA) (Bartolini et al., 2019).

CACNA1A codifica la subunidad alfa 1A de un canal HVA llamado Ca_v2.1, cuya expresión principalmente se limita a las neuronas, siendo especialmente importante en las redes

cerebelosas. Se trata de un canal de tipo P/Q; los cuales predominan en las sinapsis de las neuronas del sistema nervioso central. $Ca_v2.1$ controla el influjo de calcio que actúa como desencadenante de la exocitosis vesicular en las sinapsis, desempeñando así un papel fundamental en la excitabilidad neuronal. Las disfunciones para varias subunidades del complejo $Ca_v2.1$ resultan en fenotipos epilépticos de crisis de ausencia (Rajakulendran & Hanna, 2016). Mutaciones de pérdida de función en este gen se asocian con los fenotipos de ataxia episódica tipo 2 y de epilepsia de ausencia infantil. En contrapartida, mutaciones con ganancia de función se relacionan con FHM tipo 1 con posible desarrollo de convulsiones. Además, debido a la importancia de $Ca_v2.1$ en las células de Purkinje, los portadores de mutaciones en *CACNA1A* presentan disfunciones cerebelosas que a su vez pueden influir en las funciones cognitivas.

CACNA1H codifica para la subunidad alfa 1H de un canal LVA llamado $Ca_v 3.2$, cuya expresión está ampliamente distribuida por los tejidos. Se trata de un canal de tipo T, los cuales se caracterizan por tener una apertura transitoria, estando desactivados durante la hiperpolarización pero activándose durante la despolarización (Catterall, 2011). Actualmente, tanto éste como sus parálogos que conforman los LVAs son considerados *loci* de susceptibilidad para GGEs (Zamponi et al., 2010).

Canales iónicos controlados por nucleótidos cíclicos activados por hiperpolarización

Estos canales son complejos tetraméricos en los que cada subunidad se compone de seis dominios transmembrana alfa-helicoidales, de los cuales el cuarto dominio funciona como sensor de voltaje. Son permeables principalmente al potasio, aunque en menor medida también al sodio. Tienen una cinética diferente al resto de los canales debido a que el canal se activa durante hiperpolarización celular, permanece constitutivamente abierto ante voltajes negativos cercanos al potencial de membrana en reposo y su activación se ve facilitada por la interacción con nucleótidos cíclicos (en particular cAMP) en un dominio de unión a nucleótidos cíclicos situado en la porción proximal citosólica del extremo C-terminal (Benarroch, 2013 ; Brennan et al., 2016 ; Wahl-Schott & Biel, 2009).

La corriente catiónica mixta que circula a través de estos canales es una corriente despolarizante con un importante papel en la regulación de la excitación neuronal y en la actividad de las redes neuronales; ya que contribuyen a estabilizar el potencial de membrana en reposo y sirven como un mecanismo de retroalimentación que contrarresta tanto las despolarizaciones como las hiperpolarizaciones. Por lo tanto tienen funciones tanto excitadoras como inhibitoras o moduladoras en conjunción con otros canales iónicos.

También amortiguan los potenciales postsinápticos excitadores pues generan una resistencia a la entrada de estímulos sinápticos que disparan el potencial de acción en la célula postsináptica. Además, la conductancia inactivante, sumado a la corriente de Ca^{2+} transitoria, tienen funciones importantes en la generación de oscilaciones neuronales y de redes, lo que posibilita la sincronización entre grupos neuronales. (Benarroch, 2013 ; Brennan et al., 2016)

Existen cuatro genes que codifican para los canales HCN (*HCN1*, *HCN2*, *HCN3* y *HCN4*) los cuales son isoformas que se expresan dependiendo del tejido o del estado de desarrollo. Normalmente forman homotetrámeros, pero las diferentes isoformas se pueden ensamblar en diferentes combinaciones para formar canales con diferentes propiedades (Brennan et al., 2016). Los fenotipos asociados con mutaciones en *HCN1* (la isoforma predominante en el córtex y el hipocampo) abarcan desde encefalopatías epilépticas de inicio temprano hasta GGEs autolimitadas, siendo las más graves provocadas por a mutaciones de cambio de sentido situadas dentro o cerca de las secuencias codificantes de los dominios transmembrana. Las afecciones más leves se deben a mutaciones de cambio de sentido fuera de la zona codificante de los dominios transmembrana (Bartolini et al., 2019).

5.3.1.2 Canales iónicos regulados por ligando

Este grupo de proteínas transmembrana participan en rutas de señalización fundamentales en las neuronas. Los ligandos que controlan su actividad son neurotransmisores, tanto intracelulares como extracelulares. La unión del ligando provoca un cambio conformacional en la proteína que da lugar a la apertura de un poro que permite la entrada selectiva de ciertos iones a gran velocidad. En vertebrados los canales de cationes son activados por la unión de acetilcolina y glutamato al receptor mientras que los canales de aniones se activan por la unión del ácido gamma-aminobutírico (GABA) y la glicina (Gly) al receptor (Tovar & Westbrook, 2012).

Entre los canales iónicos regulados por ligando, se ha observado una relación entre el desencadenado de una crisis epiléptica y la afectación de los genes que codifican para receptores nicotínicos de acetilcolina, los receptores GABA_A y los receptores N-metil-D-aspartato.

Receptores nicotínicos de acetilcolina

Estos receptores están compuestos por cinco subunidades proteicas (alfa, beta, gamma, delta o epsilon) con cuatro dominios transmembrana cada una, que se organizan de forma simétrica formando una estructura semejante a un barril. Existe una gran heterogeneidad de subunidades de nAChR dependiendo del tejido en el que se expresen, siendo notablemente alta en aquellas neuronas que conforman las sinapsis centrales (Dani & Bertrand, 2007). Los

nAChRs neuronales se componen exclusivamente de subunidades alfa y beta pudiendo formar homopentámeros alfa o heteropentámeros de dos subunidades alfa y tres beta difiriendo las propiedades del canal en cuanto a la afinidad por el ligando y la sensibilidad a antagonistas (Tovar & Westbrook, 2012). Los nAChRs median transmisiones sinápticas excitadoras en las que, al unirse al neurotransmisor, la proteína sufre un cambio conformacional permitiendo la entrada de cationes de Na^+ y K^+ lo cual genera una despolarización que acaba provocando la apertura de los VGSCs y la aparición del potencial de acción.

La mutación del gen *CHRNA4*, que codifica la subunidad alfa 4 del nAChR, fue la primera variante patógena monogénica causante de epilepsia que se identificó. Esta mutación causa epilepsia del lóbulo frontal nocturna autosómica dominante. Tiempo después se asociaron mutaciones en otra subunidad alfa (*CHRNA2*) y en una subunidad beta (*CHRNA2*) con esta epilepsia.

La mayoría de las mutaciones tienen lugar en el dominio que conforma el poro, principalmente mediante mecanismos de ganancia de función. Como el nombre del síndrome indica, las crisis ocurren durante la fase del sueño de ondas lentas (Bartolini et al., 2019).

Receptores GABA_A (GABA_AR)

Cada subunidad de estos receptores heteropentaméricos presenta cuatro dominios transmembrana con los extremos N y C-terminales en el exterior celular (Zhu et al., 2018). Existen siete tipos de subunidades diferentes (alfa, beta, gamma, epsilon, delta, teta y pi) que se combinan de diferentes maneras para construir un canal permeable a aniones (principalmente Cl^-) (Tovar & Westbrook, 2012). Estos receptores junto con los de Glicina constituyen el principal mecanismo de inhibición sináptica en el sistema nervioso central (Sperk et al., 2004).

Virtualmente todas las neuronas tienen GABA_ARs, expresándose habitualmente en las dendritas proximales y en los segmentos iniciales del axón de las neuronas centrales (Tovar & Westbrook, 2012). El mecanismo de inhibición sináptica funciona mediante la desviación de la excitación proveniente de las dendritas con sinapsis excitadoras. Debido a que el equilibrio de Cl^- suele ser más negativo que el potencial de membrana en reposo, al abrirse los canales, se produce una hiperpolarización del potencial de membrana celular que reduce la excitabilidad. En las neuronas en las que el equilibrio de Cl^- es más positivo que el potencial de reposo, la apertura de estos canales provoca respuestas despolarizantes que pueden aumentar la excitabilidad y la liberación de neurotransmisores (Tovar & Westbrook, 2012).

Los genes que están más habitualmente afectados en pacientes con crisis febriles, GGEs esporádicas y en EEs asociadas con GABA_ARs son los que codifican la subunidades alfa (*GABRA1* y *GABRA6*), aunque también se han documentado mutaciones en las subunidades beta (*GABRB3*), gamma (*GABRG2*) y delta (*GABRD*) (Bartolini et al., 2019 ; Johannesen et al., 2016). Estas suelen ser mutaciones de cambio de sentido que resultan en una pérdida de función y los mecanismos por los que estas mutaciones causan fenotipos epilépticos son por haploinsuficiencia y/o mediante dominancia de la variedad mutada sobre la silvestre (Johannesen et al., 2016).

GABRA1 está fuertemente relacionado con EEs heterogéneas y con otras epilepsias genéticas. Ambos grupos tienen diferentes tipos de manifestaciones, pero comparten algunas y sin embargo no existe una correlación clara entre genotipo y fenotipo, aunque dentro de una misma familia los fenotipos parecen similares (Johannesen et al., 2016).

Receptores N-metil-D-aspartato

Los receptores N-metil-D-aspartato son proteínas heterotetraméricas cuyas subunidades (GluN1, GluN2A-D y GluN3A-B) conforman canales de cationes permeable al Ca²⁺, Na⁺ y K⁺. Las subunidades GluN1 poseen un dominio de unión a la glicina, las subunidades GluN2 poseen un dominio de unión al glutamato (Hansen et al., 2018) y las subunidades GluN3 parecen regular la selectividad para los iones del canal (Beesley et al., 2020). Estos receptores tienen características únicas, como la necesidad de dos coagonistas, Glu y Gly, para la activación del canal, un bloqueo dependiente de voltaje por Mg²⁺ extracelular y una alta permeabilidad para el Ca²⁺ (Traynelis et al., 2010).

Estos receptores son mediadores importantes en las sinapsis excitadoras, responden de manera única ante la liberación presináptica de Glu y a la despolarización postsináptica (Bartolini et al., 2019). Esto ocurre porque su apertura depende del potencial de membrana y de la liberación de neurotransmisores en las sinapsis (Hansen et al., 2018).

Las mutaciones que afectan a los genes codificantes de las subunidades GluN2 solo han sido encontrados dos de los cuatro genes que la codifican, *GRIN2A* y *GRIN2B*. Estas mutaciones parecen ser especialmente perjudiciales para el desarrollo neurológico. Las mutaciones en *GRIN2A* están asociadas a un espectro de fenotipos que incluyen discapacidad intelectual, epilepsia focal genética o EEs. Son comunes, en mutaciones deletéreas de *GRIN2A*, los trastornos del lenguaje con un espectro que abarca desde alteraciones leves del habla sin convulsiones hasta síndromes de epilepsia-afasia (EAS) (Carvill et al., 2013). Por otro lado,

las mutaciones con ganancia de función en *GRIN2B* causan el síndrome de West y epilepsias focales de inicio en la infancia, asociadas con discapacidad intelectual (Lemke et al., 2014).

5.3.1.3 Bombas de iones

Las bombas de iones son proteínas transmembrana cuya función principal es regular el tráfico de iones a demanda. Funcionan bombeando iones en contra del gradiente electroquímico a costa de energía. La ATPasa- Na^+/K^+ es una enzima transmembrana que hidroliza una molécula de ATP en ADP para expulsar tres iones de Na^+ al mismo tiempo que introduce dos de K^+ . Se trata de un heterotrímero compuesto por tres subunidades, alfa encargada del transporte con un sitio de unión para el ATP y un sitio de fosforilación, beta, una proteína transmembrana que estabiliza a alfa y gamma una proteína FXYD que modifica la afinidad por Na^+ y K^+ en ciertos tejidos (Pivovarov et al., 2019 ; Clausen et al., 2017).

Debido a que cumplen un rol esencial en la regulación del potencial de membrana, su disfunción puede provocar hiperexcitabilidad neuronal y por lo tanto muchas de las mutaciones patogénicas en los genes que codifican las isoformas de la subunidad alfa provocan enfermedades muy distintas, a menudo neurológicas (Clausen et al., 2017; Bartolini et al., 2019).

El gen *ATPIA2* codifica para la subunidad alfa 2 de la bomba ATPasa glial de Na-K A1A2 y sus variantes patogénicas está relacionado con multitud de trastornos paroxísticos neurológicos. Este es el caso de la migraña hemipléjica familiar de tipo 2 (FHM2) en la que un 60% de las personas que la sufren pueden experimentar convulsiones con un inicio en la infancia (Bartolini et al., 2019).

6. CONCLUSIONES

1. Recientemente se ha redefinido, para un mejor manejo clínico, el concepto de epilepsia. Sin embargo, debido a las múltiples etiologías que pueden desencadenar un proceso epiléptico, los datos clínicos no permiten una perfecta identificación de todas las epilepsias, llegando, aún a día de hoy, a haber epilepsias idiopáticas.
2. En los últimos años se ha logrado establecer la relación de genes concretos con el desarrollo de la epilepsia. Aún así, la pobre correlación existente entre genotipo-fenotipo implica un carácter multifactorial, en el que influyen tanto factores ambientales como genes no directamente relacionados con la epilepsia.
3. Distintos sistemas proteicos, los canales iónicos, encargados de la recaptación de iones e interacción con ligandos en rutas de señalización a nivel del sistema nervioso central están

relacionados con el desarrollo de crisis epilépticas, ya que éstas se manifiestan como resultado de la mutación de alguno de los genes que codifican estos sistemas.

7. REFERENCIAS

- Amina, S., Bailey, C., Baumgartner, C., Benbadis, S., Hans, L., Devereaux, M., Diehl, B., Eccher, M., Bermeo, A., Carre, M., Edwards, J., Fastenau, P., Baca-vaca, G. F., Godoy, J., Mayor, C., Latorre, T. M., Miller, J., Morris, H. H., Noachtar, S., ... Charles, A. (2014). "Proposal : Different types of alteration and loss of consciousness in epilepsy", *Definition of Alteration or Loss*, pp.1140–1144.
- Anney, R. J. L., Avbersek, A., Balding, D., Baum, L., Becker, F., Berkovic, S. F., Bradfi, J. P., Brody, L. C., Buono, R. J., Catarino, C. B., Cavalleri, G. L., Cherny, S. S., Chinthapalli, K., Coffey, A. J., Compston, A., Cossette, P., De Haan, G. J., De Jonghe, P., De Kovel, C. G. F., ... Zimprich, F. (2014). "Genetic determinants of common epilepsies: A meta-analysis of genome-wide association studies", *The Lancet Neurology*, 13(9), pp. 893–903.
- Bartolini, E., Camprostrini, R., Kiferle, L., Pradella, S., Rosati, E., Chinthapalli, K., & Palumbo, P. (2019). "Epilepsy and brain channelopathies from infancy to adulthood", *Neurological Sciences*.
- Beesley, S., Sullenberger, T., & Kumar, S. S. (2020). "The GluN3 subunit regulates ion selectivity within native N-methyl- D - aspartate receptor", *IBRO Reports*, pp. 147–156.
- Benarroch, E. E. (2013). "HCN channels : Function and clinical implications HCN channels Function and clinical implications", *Neurology*, 80, pp. 304–310.
- Berg AT, Shinnar S. (1991). "The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review", *Neurology*, 41(7), pp. 965-72.
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P. & Scheffer, I. E. (2010). "Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology", *Epilepsia*, 51(4), pp. 676–685.
- Bill, F. & Foundation, M. G. (2019). "Global , regional , and national burden of epilepsy , 1990 – 2016 : a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016". *The Lancet Neurology*, 18(4), pp. 357–375.
- Blume, W. T., Lüders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., Van Emde Boas, W. & Engel, J. (2001). "Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology", *Aktuelle Neurologie*, 28(10), pp. 448–454.
- Brennan, G. P., Baram, T. Z. & Poolos, N. P. (2016). "Hyperpolarization-Activated Cyclic Nucleotide- Gated (HCN) Channels in Epilepsy", *Cold Spring Harb Perspect Med* ., 6, pp. 1–11.
- Brown, D. A. & Passmore, G. M. (2009). "Neural KCNQ (Kv7) channels", *British Journal of Pharmacology*, 156, pp. 1185–1195.
- Wahl-Schott, C. & Biel, M. (2009). "Review HCN channels : Structure , cellular regulation and physiological function", *Cellular and Molecular Life Sciences*, 66, pp. 470–494.
- Carvill, G. L., Regan, B. M., Yendle, S. C., Roak, B. J. O., Lozovaya, N., Bruneau, N., Burnashev, N., Khan, A., Cook, J., Geraghty, E., Sadleir, L. G., Turner, S. J., Tsai, M., Webster, R., Ouvrier, R., Damiano, J. A., Berkovic, S. F., Shendure, J., Hildebrand, M. S., ... Mefford, H. C. (2013). "GRIN2A mutations cause epilepsy-aphasia spectrum disorders", *Nature Genetics*, August, pp. 1–5.
- Catterall, W. A. (2011). "Voltage-Gated Calcium Channels", *Cold Spring Harb Perspect Biol*, pp. 1–24.
- Catterall, W. A. (2014). "Structure and function of voltage-gated sodium channels at atomic resolution", *Experimental Physiology*, 1, pp. 35–51.
- Clausen, M. V, Hilbers, F. & Poulsen, H. (2017). "The Structure and Function of the Na , K-ATPase Isoforms in Health and Disease", *Frontiers in Physiology*, pp. 1–16.
- Collaborative, E. (2019). "Ultra-Rare Genetic Variation in the Epilepsies : A Whole-Exome Sequencing Study of 17, 606 Individuals", *The American Journal of Human Genetics*, 105, pp. 267–282.
- Dani, J. A. & Bertrand, D. (2007). "Nicotinic Acetylcholine Receptors and Nicotinic Cholinergic Mechanisms of the Central Nervous System", *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 47, pp. 699–729.

- Epi4K Consortium. (2017). “Phenotypic analysis of 303 multiplex families with common epilepsies” *Brain, March*, pp. 2144–2156.
- Escayg, A. & Goldin, A. L. (2010). “Sodium channel SCN1A and epilepsy : Mutations and mechanisms”, *Epilepsia*, 51(9), pp. 1650–1658.
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M. & Wiebe, S. (2014). “ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy”, *Epilepsia*, 55(4), pp. 475–482.
- Fisher, R. S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E. & Zuberi, S. M. (2017). “Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology”, *Epilepsia*, 58(4), pp. 522–530.
- Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P. & Engel, J. (2005). “Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE)”, *Epilepsia*, 46(4), pp. 470–472.
- Gardella, E., Becker, F., Møller, R. S., Schubert, J., Lemke, J. R., Larsen, L. H. G., Eiberg, H., Nothnagel, M., Thiele, H., Syrbe, S., Merckenschlager, A., Altm, J., Bast, T., Steinhoff, B., Peter, N., Mang, Y., Møller, L. B. & Gellert, P. (2016). “Benign Infantile Seizures and Paroxysmal Dyskinesia Caused by an SCN8A Mutation”, *Neurology*, 79, pp. 428–436.
- Gowers WR. (1881). *Epilepsy and other chronic convulsive disorders: their causes symptoms and treatment*. J&A Churchill, London.
- Hamdan, F. F., Myers, C. T., Cossette, P., Lemay, P., Spiegelman, D., Laporte, A. D., Nassif, C., Diallo, O., Monlong, J., Cadieux-dion, M., Dobrzeniecka, S., Meloche, C., Retterer, K., Cho, M. T., Rosenfeld, J. A., Bi, W., Massicotte, C., Miguët, M., Brunga, L., ... Scheffer, I. E. (2017). “High Rate of Recurrent De Novo Mutations in Developmental and Epileptic Encephalopathies”, *The American Journal of Human Genetics*, 101, pp. 664–685.
- Hansen, K. B., Yi, F., Perszyk, R. E., Furukawa, H., Wollmuth, L. P., Gibb, A. J. & Traynelis, S. F. (2018). “Structure , function , and allosteric modulation of NMDA receptors”, *Journal of General Physiology*, 150(8), pp. 1081–1105.
- Hauser, W. A., Annegers, J. F. & Kurland, L. T. (1991). “Prevalence of Epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980”, *Epilepsia*, 32(4), pp. 429–445.
- Hebbar, M. & Mefford, H. C. (2020). “Recent advances in epilepsy genomics and genetic testing”, *F1000Research*, 9.
- Heckman, J. J., Pinto, R. & Savelyev, P. A. (2021). “Epilepsy”, *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), pp. 951–952.
- Johannesen, K., Dorn, T., Gardella, E., Weber, Y., Nikanorova, M., Larsen, L. H. G., Dahl, H. A., Maier, O., Mei, D., Rosenow, F., Hudson, C., Helbig, K. L. & Schubert-bast, S. (2016). “Phenotypic spectrum of GABRA1 From generalized epilepsies to severe epileptic encephalopathies”, *Neurology*, 87(11), pp. 1140–1151.
- Keezer, M. R., Sisodiya, S. M. & Sander, J. W. (2016). “Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives”, *The Lancet Neurology*, 15(1), pp. 106–115.
- Kim, J. (2014). “Channelopathies”, *Korean Journal of Pediatrics*, 57(1), pp. 1–18.
- Kobow, K. & Blümcke, I. (2018). “Epigenetics in epilepsy”, *Neuroscience Letters*, 667, pp. 40–46.
- Koeleman, B. P. C. (2018). “What do genetic studies tell us about the heritable basis of common epilepsy? Polygenic or complex epilepsy?”, *Neuroscience Letters*, 667, pp. 10–16.
- Kuang, Q. (2015). “Structure of potassium channels”, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 72(19), pp. 3677–3693.
- Larsen, J., Carvill, G. L., Erik, J., Nielsen, K., Goldman, R., Jepsen, B., McMahon, J. M., Koeleman, B. & Harris, M. (2015). “The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy”, *Neurology*, 84, pp. 480–489.
- Lemke, J. R., Hendrickx, R., Geider, K., Laube, B., Schwake, M., Harvey, R. J., James, V. M., Pepler, A., Steiner, I., Neidhardt, J., Ruf, S., Konstanze, H., Wolff, M., Bartholdi, D. & Caraballo, R. (2014). “GRIN2B Mutations in West Syndrome and Intellectual Disability with Focal Epilepsy”, *Annals of Neurology*, 75, pp. 147–154.
- Liao, Y., Deprez, Æ. L., Maljevic, Æ. S., Pitsch, Æ. J., Claes, L., Hristova, D., Jordanova, A., Ala-mello, S., Bellan-koch, A., Blazevic, D., Schubert, S., Thomas, E. A., Petrou, S., Becker, A. J., Jonghe, P. De. & Lerche, H.

- (2010). "Molecular correlates of age-dependent seizures in an inherited neonatal-infantile epilepsy", *Brain*, 133, pp. 1403–1414.
- Marini, C., Scheffer, I. E., Nabbout, R., Suls, A., De, P., Zara, F. & Guerrini, R. (2011). "The genetics of Dravet syndrome", *Epilepsia*, 52, pp. 24–29.
- Meng, H., Xu, H. Q., Yu, L., Lin, G. W., He, N., Su, T., Shi, Y. W., Li, B., Wang, J., Liu, X. R., Tang, B., Long, Y. S., Yi, Y. H. & Liao, W. P. (2015). "The SCN1A Mutation Database: Updating Information and Analysis of the Relationships among Genotype, Functional Alteration, and Phenotype", *Human Mutation*, 36(6), pp. 573–580.
- Møller, R. S., Dahl, H. A., Helbig, I., Møller, R. S. & Helbig, I. (2015). "The contribution of next generation sequencing to epilepsy genetics", *Expert Review of Molecular Diagnostics*, 15(12), pp. 1531–1538.
- Myers, K. A., Johnstone, D. L., & Dymont, D. A. (2019). "Epilepsy genetics: Current knowledge, applications, and future directions", *Clinical Genetics*, 95(1), pp. 95–111.
- Nau, C. (2008). Voltage-Gated Ion Channels. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 85–92.
- Nickels, K. (2017). "How have we come this far? Epilepsy classification through the ages", *Epilepsy Currents*, 17(4), pp. 229–231.
- Orsini, A., Zara, F. & Striano, P. (2018). "Recent advances in epilepsy genetics", *Neuroscience Letters*, 667, pp. 4–9.
- Peljto, A. L., Barker-cummings, C., Vasoli, V. M., Leibson, C. L., Hauser, W. A., Buchhalter, J. R. & Ottman, R. (2014). "Familial risk of epilepsy : a population-based study", *Brain*, 11.
- Pivovarov, A. S., Calahorra, F. & Walker, R. J. (2019). "Na + / K + - pump and neurotransmitter membrane receptors", *Invertebrate Neuroscience*, 19(1), pp. 1–16.
- Rajakulendran, S. & Hanna, M. G. (2016). "The Role of Calcium Channels in Epilepsy", *Cold Spring Harb Perspect Med* ., 6, pp. 1–22.
- Rocío Sánchez-Carpintero Abad, F. X. S. V. & J. M. S. F. (2007). "Genetic Causes of Epilepsy", *The Neurologist*, 13(6), pp. 47–51.
- Rubartelli, A., Lotze, M. T., Latz, E. & Manfredi, A. (2013). "Mechanisms of sterile inflammation", *Frontiers in Immunology*, 4.
- Saarentaus, E., Deconinck, T., Coppola, A., Cellini, E., Cetica, V., Masi, S. De, Weckhuysen, S. & Marini, C. (2019). "Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy plus", *Epilepsia*, pp. 1–18.
- Sands, Z. & Mark, S. P. (2005). "Voltage-gated ion channels", *Current Biology*, 15(2), pp. 44–47.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H. & Zuberi, S. M. (2017). "ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology", *Epilepsia*, 58(4), pp. 512–521.
- Seitter, H. & Koschak, A. (2018). "Neuropharmacology Relevance of tissue specific subunit expression in channelopathies", *Neuropharmacology*, 132, pp. 58–70.
- Soldovieri, M. V., Boutry-kryza, N., Milh, M., Doummar, D., Heron, B., Bourel, E., Ambrosino, P., Miceli, F., Maria, M. De, Dorison, N., Auvin, S., Echenne, B., Oertel, J., Riquet, A., Lambert, L., Gerard, M., Roubergue, A., Calender, A. & Mignot, C. (2013). "Novel KCNQ2 and KCNQ3 Mutations in a Large Cohort of Families with Benign Neonatal Epilepsy : First Evidence for an Altered Channel Regulation by Syntaxin-1A", *Human Mutation*, 35, pp. 356–367.
- Sorge, G. & Sorge, A. (2010). *Epilepsy and chromosomal abnormalities Review*. 1–8.
- Sperk, G., Furtinger, S., Schwarzer, C. & Pirker, S. (2004). "GABA and its receptors in epilepsy", *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 548, pp. 92–103.
- Tovar, K. R. & Westbrook, G. L. (2012). "Ligand-Gated Ion Channels", *Cell Physiology Source Book* (Fourth Edi).
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., Hansen, K. B., Yuan, H., Myers, S. J. & Dingledine, R. (2010). "Glutamate Receptor Ion Channels : Structure , Regulation , and Function", *Pharmacological Reviews*, 62, pp. 405–439.
- Vezzani, A., Fujinami, R. S., White, H. S., Preux, P. M., Blümcke, I., Sander, J. W. & Löscher, W. (2016). "Infections, inflammation and epilepsy", *Acta Neuropathologica*, 131(2), pp. 211–234.

- Villa, C. & Combi, R. (2016). "Potassium channels and human epileptic phenotypes: An updated overview", *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 10, pp. 1–14.
- Wang, J., Lin, Z. J., Liu, L., Xu, H. Q., Shi, Y. W., Yi, Y. H., He, N. & Liao, W. P. (2016). "Epilepsy-associated genes", *Seizure*, 44, pp. 11–20.
- Weckhuysen, S., Mandelstam, S., Chb, M. B., Suls, A., Audenaert, D., Deconinck, T., Claes, L. R. F., Smets, K., Hristova, D., Yordanova, I., Jordanova, A. & Ceulemans, B. (2012). "KCNQ2 Encephalopathy: Emerging Phenotype of a Neonatal Epileptic Encephalopathy", *Annals of Neurology*, 71, pp. 15–25.
- Wolff, M., Johannesen, Æ. K. M., Hedrich, Æ. U. B. S., Masnada, Æ. S., Rubboli, G., Gardella, E., Lesca, G., Villard, L., Afenjar, A., Chantot-bastaraud, S., Mignot, C., Perrin, L., Doummar, D. & Miranda, M. J. (2017). "Genetic and phenotypic heterogeneity suggest therapeutic implications in SCN2A -related disorders", *Brain*, 140, pp. 1316–1336.
- Yu, F. H., Mantegazza, M., Westenbroek, R. E., Robbins, C. A., Kalume, F., Burton, K. A., Mcknight, G. S., Scheuer, T. & Catterall, W. A. (2006). "Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy", *Nature Neuroscience*, 9(9), pp. 10. <https://doi.org/10.1038/nn1754>
- Zamponi, G. W., Lory, P. & Perez-reyes, E. (2010). "Role of voltage-gated calcium channels in epilepsy", *European Journal of Physiology*, pp. 395–403.
- Zhu, S., Noviello, C. M., Teng, J., Jr, R. M. W., Kim, J. J. & Hibbs, R. E. (2018). "Structure of a human synaptic GABA A receptor", *Nature*, 559(7712), pp. 67–72.